

Citation 5 (JP H09-309828 A)

[Claims]

[Claim 1]

A medicinal composition prepared by dissolving or dispersing 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole and a polymer substance in a solvent and then evaporating the solvent.

[Claim 2]

A medicinal composition prepared by shaping 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole and a polymer substance by use of an agitation compression type extrusion granulator.

[Claim 3]

The medicinal composition according to claim 1 or 2, wherein the polymer substance is a polymer substance selected from hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methacrylic acid/methyl acrylate copolymer, methyl methacrylate/butyl methacrylate/dimethylaminoethyl methacrylate copolymer or methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer.

[Claim 4]

A medicinal composition prepared by further adding a water-soluble polymer substance to the medicinal composition according to claim 1.

[Claim 5]

A medicinal composition prepared by further adding a water-soluble polymer substance to the medicinal composition according to claim 2.

[Claim 6]

The medicinal composition according to claim 4 or 5, wherein the added water-soluble polymer substance is a polymer substance selected from hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methyl methacrylate/butyl methacrylate/dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, methacrylic acid/methyl acrylate copolymer or methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of Invention]

The present invention relates to a medicinal composition containing 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole which has improved solubility of the active ingredient and enables controlled release of the ingredient.

[0002]

[Conventional Art]

6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole (hereinbelow also referred to as a compound of the present invention) is a compound under development as a therapeutic drug for ulcerative colitis and Crohn's disease. However, the compound of the present invention is extremely poor in solubility particularly in the alkali region. Generally, methods such as micronization of drugs, solvate formation, increase of superficial area by adsorption to solid surface, crystal polymorphism, grinding with an excipient, solid dispersion, etc. are known for improving solubility of poorly soluble drugs, which are disclosed, for example, in JP 59-14446 B

and JP 58-183615 A. In the meantime, as for pharmaceutical products, various kinds of properties are demanded depending on the purpose of use, and the efficiency and safety should be assured. Particularly, it has been become increasingly necessary to develop a system for delivering required amount of a drug to the target site for required length of time (called DDS), by devising a dosage form. Controlled release preparations which regulate release rate of a drug from a preparation and gives a sustained effect have been already put to practical use. Further, recently preparations in which the time before the beginning of drug release is controlled have been developed. Examples include those in which a water-swelling substance swells and breaks the coating film and thereby releasing the drug, those in which a water-repellent salt such as metal salts of fatty acids and an acrylic polymer are used as a coating film thereby providing lag time before the start of release, and those utilizing the interaction between Eudragit RS (product name) and an organic acid.

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

Since 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole does not dissolve in water having a pH of neutral range to alkaline range when formulated by a conventional method, its absorbing rate may be low and/or significantly change when administered to a living body. Among technology to improve solubility, a method using micronization has a limitation in the effect thereof, and the use of a surfactant has a problem from the point of safety. Furthermore, there are problems that when such pharmaceutical preparations with improved absorption are provided with release controlling properties, the

effect of improving absorption may disappear. The present inventors have conducted intensive studies to solve the above problems, and consequently, have found that the problems can be solved by the method shown to complete the present invention.

[0004]

[Means for Solving the Problems]

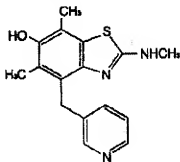
The present invention provides a medicinal composition prepared by dissolving or dispersing 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole and a polymer substance in a solvent and then evaporating the solvent. The present invention also provides a medicinal composition prepared by shaping 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole and a polymer substance by an agitation compression type extrusion granulator. The present invention also provides a medicinal composition prepared by further adding a water-soluble polymer substance to the above medicinal compositions.

[0005]

6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole has the following structural formula.

[0006]

[Formula 1]



[0007]

The polymer substance in the present invention means a polymer substance which dissolves or disperses in water, and specifically includes hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methacrylic acid/methyl acrylate copolymer, methyl methacrylate/butyl methacrylate/dimethylaminoethyl methacrylate copolymer or methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer, and preferred are hydroxypropylmethylcellulose phthalate and carboxymethylethylcellulose. Preferable examples of the water-soluble polymer substance to be added in the medicinal composition are hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methyl methacrylate/butyl methacrylate/dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer, methacrylic acid/methyl acrylate copolymer, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, etc., and especially preferred are hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and carboxymethylethylcellulose.

[0008]

The solvent in the present invention means a solvent which can dissolve or disperse 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole and a polymer substance. Examples include water, ethanol, methanol, dichloromethane, chloroform. Furthermore, these solvents can be mixed and used. For example, the mixing ratio of water/ethanol mixture is ordinarily 1-90% of water to 99-10% of ethanol, and more preferably is 1-30% of water to

99-70% of ethanol. In the case of the other mixed solvents, mixing ratio for dissolving the compound of the present invention and the polymer substance can be selected appropriately. The compound of the present invention and a water-soluble polymer substance are dissolved ordinarily at room temperature, but they may be cooled or warmed as required.

[0009]

In addition, the agitation compression type extrusion granulator in the present invention is a machine which, while agitating and mixing the compound of the present invention and a water-soluble polymer substance with a screw equipped in the granulator, pressures and extrudes the mixture through a screen or a nozzle to perform granulation shaping. Preferable examples includes a biaxial extruder. Granulation is performed by warming the mixture ordinarily at 30 to 180°C in many cases. It is considered that the medicinal composition of the present invention may sometime form a solid dispersion. The solid dispersion is a state in which the compound of the present invention is dispersed in the polymer substance which serves as a medium, and this means the former is in the form of free molecules or in an amorphous state. In the present invention, however, the compound which is not in such a solid dispersion, but, for example, dispersed in a crystalline state, can also exhibit the effect of the present invention.

[0010]

Furthermore, for controlled release, the present invention can provide a medicinal composition obtained by further loading the above medicinal composition with a powdery water-soluble polymer and shaping the composition,

or the above medicinal composition may be formed into granules using a water-soluble polymer dissolved in a solvent. Releasing properties of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole can be controlled freely by the type and the amount of the water-soluble polymer added without deteriorating the absorption improving effect. This enables delivery of a drug to the target site only with a necessary amount for a necessary length of time, and can exhibit excellent efficacy.

[0011]

The preparation process of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole which is the compound of the present invention can be based on such a method as disclosed in JP 5-178855 A.

[0012]

The mixing ratio of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole to a polymer substance in the present invention is 1 weight part of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole to 1 weight part or more, preferably 4 weight parts or more of the polymer substance. The upper limit of the mixing ratio of the polymer substance is ordinarily 20 weight parts or less. In the process of the composition of the present invention, the composition can be obtained, for example, by dissolving the compound of the present invention and hydroxypropylmethylcellulose phthalate in 85% ethanol/water solvent and then evaporating the solvent to dryness. The obtained composition can be pulverized and sieved and added with other substances as required and made into pharmaceutical preparations such as granule and tablets. In addition, for example, the compound of the present invention and hydroxypropylcellulose acetate

phthalate can be mixed and granulated with a biaxial extruder to obtain the composition of the present invention. In this case, the mixture can be warmed at 40 to 120°C and can be added with plasticizers such as lubri wax, sugar ester and stearic acid. The obtained composition can be pulverized and sieved and added with other substances as required and made into pharmaceutical preparations such as granule and tablets.

[0013]

In addition, when a water-soluble polymer substance is further added to the medicinal composition containing 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole in the present invention, the ratio is 0.01 to 10 weight parts, preferably 0.02 to 5 weight parts, more preferably 0.05 to 5 weight parts of the water-soluble polymer to one weight part of the medicinal composition. This is appropriately selected depending on the purpose of release control. These medicinal compositions can be prepared by tableting after adding a powdery water-soluble to the above medicinal composition, or alternatively, shaping the above medicinal composition into granules using a water-soluble polymer dissolved in a solvent. When it is made into tablets or granules, ordinarily used preparing aids such as disintegrator and a lubricant can be used.

[0014]

[Effect]

According to the present invention, 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole is not decomposed, and if the crystal structure thereof changes, the solubility thereof transiently becomes higher than the solubility shown by the original crystal form. The compound of the present invention during this period is

absorbed by alimentary canal and can show the effect more assuredly. Furthermore, release properties of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole are controlled freely by the type and the addition amount of the water-soluble polymer added without deteriorating the absorption improving effect. This enables delivery of a drug to the target site only with a necessary amount for a necessary length of time and can exhibit excellent efficacy.

[0015]

[Examples]

Hereinbelow, the present invention is described in detail by way of Examples but the present invention is not limited to these.

Example 1

A composition of the present invention was prepared by mixing 1 g of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole with 5 g of hydroxypropylmethylcellulose phthalate, mixing the resultant mixture with a 85% ethanol/water mixture solvent and then evaporating the solvent to dryness.

Example 2

A composition of the present invention was prepared by mixing 2 g of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole with 10 g of polyvinylpyrrolidone, dissolving the resultant mixture in ethanol and then evaporating the solvent to dryness.

[0016]

Example 3

A composition of the present invention was prepared by mixing 200 g of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole with 1000 g of

hydroxypropylmethylcellulose phthalate and heating at 80°C in a biaxial type extruder. This composition was pulverized in a jet mill and screened to produce a powder. [0017]

Example 4

A composition of the present invention was prepared by mixing 200 g of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)- benzothiazole with 1000 g of carboxymethylethylcellulose and heating at 70°C in a biaxial type extruder. This composition was pulverized in a hammer mill and then screened to produce a powder. [0018]

Example 5

To 10 g of the composition obtained in Example 1, 2.5 g of powder of either one of carboxymethylethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose or hydroxypropylcellulose was added, then a lubricant was added and tableted with 600 kg of pressure to produce tablets which were 9 mm in diameter and each weigh 300 mg.

Example 6

To 10 g of the composition obtained in Example 2, a 5%, 12.5% or 25% powder of hydroxypropylmethylcellulose was added, and tableted with 800 kg of pressure to produce tablets which were 9 mm in diameter and each weigh 300 mg. [0019]

Example 7

To 10 g of the composition obtained in Example 3, a 5% or 25% powder of carboxymethylethylcellulose was added, then a lubricant was added and tableted with 600 kg of pressure to produce tablets which were 9 mm in diameter and each weigh 300 mg.

Example 8

A 5%, 10% or 15% solution of methacrylic acid/methyl acrylate copolymer in 100 % ethanol was added to 10 g of the composition obtained in Example 4, dried and then screened to prepare granules.

[0020]

[Advantages]

5 weight parts of hydroxypropylcellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylethylcellulose or methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer were mixed with one weight part of the compound of the present invention, and the composition of the present invention was prepared with a biaxial extruder. Dissolution of the present invention compound in 900 ml of Japanese Pharmacopeia Liquid #2 (JP2) at 37°C was measured in accordance with the paddle method at 100 rpm. The results are shown in Figure 1. As a control, the compound of the present invention was used alone. The composition of the present invention showed higher solubility and faster dissolution rate than the control.

[0021]

To one weight part of the compound of the present invention, 3 to 10 weight parts of carboxymethylethylcellulose were added, and the composition of the present invention was prepared with a biaxial extruder. Dissolution of the present invention compound in Japanese Pharmacopeia Liquid #2 (37°C, 900 ml, paddle method, 100 rpm) was measured. The results are shown in Figure 2. According to Figure 2, the composition of the present invention showed higher solubility and faster dissolution rate than the control in each of the mixing ratios, and it is clear that a remarkable improvement in solubility and

dissolution rate is recognized particularly in the case that the mixing rate of carboxymethylethylcellulose is 4 weight parts or more.

[0022]

Using the composition obtained in Example 3, 50 mg of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole was orally administered to beagles. The drug level changes in the blood are shown in Figure 3. The test was performed by crossover method, using, as a control, tablets prepared by a conventional method from crystals of the compound of the present invention, which was not in solid dispersion. As is apparent from Figure 3, the composition of the present invention remarkably improved the level of and a reduced standard deviation of absorption, as compared with the control.

[0023]

For the tablets obtained in Example 5, the dissolution rates of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)-benzothiazole for 900 ml of Japanese Pharmacopeia Liquids #1 and #2 were measured in accordance with the paddle method at 100 rpm. The results are shown in Figure 4. A solid dispersion of the present invention was used alone as control. With regard to the solid composition of the present invention, it is clear that a water-soluble polymer substance added enables controlled release of the drug in Japanese Pharmacopeia Liquid #1, while maintaining the solubility in Japanese Pharmacopeia Liquid #2.

[0024]

For the tablets obtained in Example 6, the dissolution rates of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-

pyridylmethyl)benzothiazole in 900 ml of Japanese Pharmacopeia Liquids #1 and #2 were measured in accordance with the paddle method at 100 rpm. The results are shown in Figure 5. A solid dispersion of the present invention was used alone as control. With regard to the solid composition of the present invention, it is clear that hydroxypropylmethylcellulose added enables controlled release of the drug in Japanese Pharmacopeia Liquid #1, while maintaining the solubility in Japanese Pharmacopeia Liquid #2.

[0025]

For the tablets obtained in Example 7, the dissolution rates of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole in 900 ml of Japanese Pharmacopeia Liquids #1 and #2 were measured in accordance with the paddle method at 100 rpm. The results are shown in Figure 6. A solid dispersion of the present invention was used alone as control. With regard to the solid composition of the present invention, it is clear that the release of the drug in Japanese Pharmacopeia Liquids #1 and #2 can be controlled when altering the amount of carboxymethylethylcellulose added.

[0026]

For the granules obtained in Example 8, the dissolution rates of 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)- benzothiazole in 900 ml of Japanese Pharmacopeia Liquids #1 and #2 were measured in accordance with the paddle method at 100 rpm. The results are shown in Figure 7. A solid dispersion of the present invention was used alone as a control. With regard to the solid composition of the present invention, it is clear that the release of the drug in Japanese Pharmacopeia Liquid #1 can

be controlled when altering the amount of methacrylic acid/methyl acrylate copolymer added, while maintaining the solubility in Japanese Pharmacopeia Liquid #2.

[0027]

[Brief Description of the Drawings]

[Figure 1]

Figure 1 illustrates dissolution of the compound of the present invention when combined with various polymer substances.

[Figure 2]

Figure 2 illustrates dissolution rates of the compound of the present invention when it is mixed with carboxymethylethylcellulose in various ratios and the compositions were prepared with a biaxial extruder.

[Figure 3]

Figure 3 illustrates a change in blood concentration of the compound of the present invention with time when a mixture of the compound of the present invention and carboxymethylethylcellulose is prepared by a biaxial extruder and administered to a beagle.

[Figure 4]

Figure 4 illustrates dissolution of the compound of the present invention from tablets which are tableted after various types of powdery polymer substance are added.

[Figure 5]

Figure 5 illustrates dissolution of the compound of the present invention from tablets which are tableted after powdery hydroxypropylmethylcellulose is added.

[Figure 6]

Figure 6 illustrates dissolution of the compound of the present invention from tablets which are tableted after powdery carboxymethyl ethyl cellulose is added.

[Figure 7]

Figure 7 illustrates dissolution of the compound of the present invention from granules which are prepared by dissolving methacrylic acid/methyl acrylate copolymer in ethanol.

Figure 1

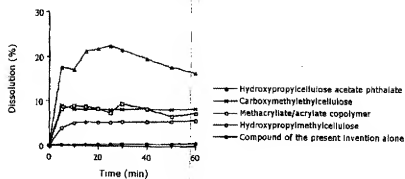


Figure 2

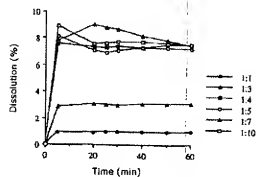


Figure 3

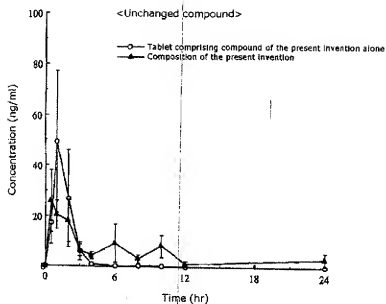


Figure 4

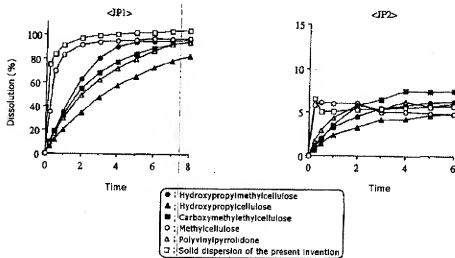


Figure 5

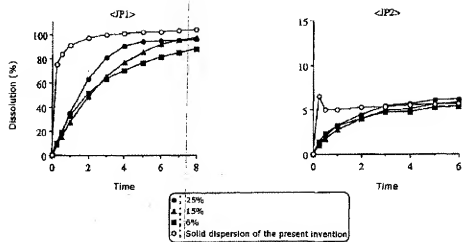


Figure 6

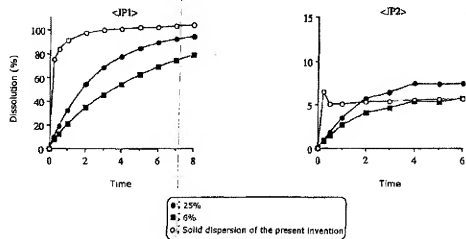
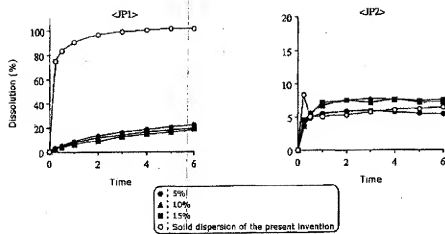


Figure 7



CITATION 5

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-309828

(43) 公開日 平成9年(1997)12月2日

(5) InLCL*	識別記号	庁内整理番号	F I	特許表示箇所
A 6 1 K 31/425	A C J		A 6 1 K 31/425	A C J
A 6 1 J 3/06			A 6 1 J 3/06	E
A 6 1 K 9/16			A 6 1 K 9/16	S
				R
47/32			47/32	B
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平9-60435	(71) 出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	平成9年(1997)3月14日	(72) 発明者	飯塚 尚夫 茨城県つくば市春日1-6-2-503
(31) 優先権主張番号	特願平8-60986	(72) 発明者	井上 幸子 茨城県つくば市新宿前9-7つくば第2 寮
(32) 優先日	平8(1996)3月18日	(72) 発明者	加藤 晃良 茨城県つくば市松代5-2-27
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	安藤 英信 岐阜県各務原市藤原清住町2-73

(54) 【発明の名称】 溶解を改善した薬剤組成物

(57) 【要約】

【課題】 溶解性を改善した薬剤組成物及び溶解性を改善しさらに溶出を制御した薬剤組成物を提供する。

【解決手段】 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を溶媒に溶解又は分散後、溶媒を除去してなる薬剤組成物。6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を攪拌圧縮型押し出し造粒機により成型してなる薬剤組成物。これらの組成物にさらに水溶性高分子物質を添加してなる薬剤組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を溶媒に溶解又は分散後、溶媒を留去してなる薬剤組成物。

【請求項2】 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を複折圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物。

【請求項3】 高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸・アクリル酸メチル・コポリマー、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・コポリマー又はメタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマーから選ばれる高分子物質である請求項1又は2記載の薬剤組成物。

【請求項4】 請求項1に記載される薬剤組成物に、さらに水溶性高分子物質を添加してなる薬剤組成物。

【請求項5】 請求項2に記載される薬剤組成物に、さらに水溶性高分子物質を添加してなる薬剤組成物。

【請求項6】 請求項4又は5において添加される水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・コポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸メチル・コポリマー又はメタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマーから選ばれる水溶性高分子物質である薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾールを含有する溶解性を改善し、さらに放出制御を可能にした薬剤組成物に関するものである。

【0002】

【従来技術】 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール（以下、本発明に係る化合物と称することがある）は、潰瘍性大腸炎、クローン病治療薬として開発中の化合物である。しかし、本発明に係る化合物は、特にアルカリ性領域において著しく溶解度が低い。一般に、難溶性薬物の溶解性改善のためには、薬物の微粉末化、溶媒和物の形成、固体表面吸着による表面積の増大、結晶多形、賦形剤との混合吸着、固体分散などの方法が知られ、例えば、特公昭59-14446号公報、特開昭58-18361、50

5号公報に開示されている。一方、医薬品は、有効性及び安全性が保証されるとともに、使用目的に応じた種々の特性が要求される。中でも、商形の工夫により薬物を目的部位に必要な量だけ必要な時間内にわたって送達するシステム（D D Sと呼ばれる）の必要性が大きくなっている。すでに、製剤からの薬物の放出速度を調節し、持続的効果を与える徐放性製剤が実用化されているが、最近、薬物の放出が開始するまでの時間を制御する製剤が開発されている。例えば、水膨潤性物質が膨張することで皮膜が破壊され薬物が放出されるものや、放出開始までのラグタイムを得る製剤の皮膜として、脂肪酸の金属塩等の撥水性塩とアクリル酸系ポリマーを用いたもの、また、オイドラギットRS（商品名）と有機酸の相互作用を利用したもの等が挙げられる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾールは、通常の製剤化によっては中性からアルカリ性の水に実質上溶解しないため、生体に投与した場合の吸収率が低く、また変動が大きくなる可能性がある。溶解性を改善する技術のうち、微粉化による方法はその効果に限界があり、また、界面活性剤の使用は安全性の点から問題がある。さらに、これらの吸収改善製剤に放出制御性を付与した場合、吸収改善効果の消失等の問題がある。本発明者は、上記問題点を解決するため鋭意検討した結果、以下に示す方法により問題を解決できることを見いだし本発明を完成した。

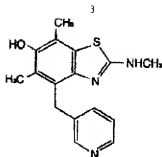
【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を溶媒に溶解又は分散後、溶媒を留去してなる薬剤組成物である。また、6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を複折圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物である。本発明はさらに、上記薬剤組成物にさらに水溶性高分子物質を添加してなる薬剤組成物である。

【0005】 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾールは次の構造式を有する。

【0006】

【化1】



【0007】本発明における高分子物質とは、水に溶解又は分散する高分子物質を意味し、具体的にはヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸・アクリル酸メチル・コポリマー、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・コポリマー又はメタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマー等を意味し、好ましいものとしてヒドロキシプロピルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースを挙げることができる。また、薬剤組成物にさらに添加する水溶性高分子物質として好ましいものは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・コポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸メチル・コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート等を意味し、好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースである。

【0008】本発明における溶媒とは、6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジリルメチル)ベンゾチアゾール及び高分子物質を溶解又は分散できる溶媒を意味し、例えば、水、エタノール、メタノール、ジクロロメタン、クロロホルム等を挙げることができる。さらに、これらの溶媒を混合して使用することもできる。例えば、水/エタノール混合溶媒の混合割合は、通常は水1～90%、エタノール9～10%であり、より好ましくは水1～30%、エタノール9～70%である。他の混合溶媒の場合も、本発明に係る化合物及び高分子物質がともに溶解する混合割合を適宜選択することができる。本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を溶解するには通常は室温で行うが、必要に応じて冷却又は加熱してもよい。

【0009】また、本発明における攪拌機能型押し出し造粒機とは、本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質

を造粒機内に設置されたスクリー等により攪拌混合しながら、スクリーン又はノズル等から圧力をかけて押し出して造粒成形を行う機械であり、好ましいものとして二軸型エクストルーダーを挙げることができる。造粒成形時には、通常30～180℃に加熱することが多い。

本発明における薬剤組成物中において、本発明に係る化合物は固体分散体となる場合があると考えられる。固体分散体とは、本発明に係る化合物が媒体である高分子物質中に分散している状態であり、分子状態若しくは非晶質化していることを意味するが、本発明においては固体分散体となっていない場合、即ち、例えば結晶状態で分散していても本発明の効果をもたらすことができる。【0010】さらに本発明においては、放出性の制御を目的として、上述の薬剤組成物にさらに水溶性高分子を粉末添加して成形する薬剤組成物、若しくは溶媒に溶解した水溶性高分子を用いて上述の薬剤組成物を顆粒状に成形する薬剤組成物とすることができる。水溶性高分子の種類及び添加量によって6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジリルメチル)ベンゾチアゾールの放出性は自由に制御され、かつ吸収改善効果は低下しない。これにより、薬物を目的部位に必要な量だけ必要な時間内にわたって送達することが可能になり、優れた薬効を奏することができる。

【0011】本発明に係る化合物である6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジリルメチル)ベンゾチアゾールの製造法は、例えば特開平5-178855号公報に開示される方法によることができる。

【0012】本発明における6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジリルメチル)ベンゾチアゾールと高分子物質の混合割合は、6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジリルメチル)ベンゾチアゾールが1重量部以上であり、好ましくは4重量部以上である。高分子物質の混合割合の上限は、通常は20重量部以下である。本発明にかかる組成物の製造方法は、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースフタレートを85%エタノール/水混合溶媒に溶解した後、溶媒を蒸発乾燥させて得ることができる。得られた組成物は粉砕、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。また、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートを混合して、二軸型エクストルーダーにより造粒して本発明に係る組成物を得ることができる。この場合には、混合物を40～120℃に加熱し、ラブリファクセス、シュガーエステル、ステアリン酸等の可塑剤を加えることができる。得られた組成物は粉砕、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。

【0013】また、本発明における6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール含有薬剤組成物は水溶性高分子物質をさらに添加する場合の割合は、該薬剤組成物が1重量部に対し水溶性高分子が0.01~10重量部であり、好ましくは0.02~5重量部であり、より好ましくは0.05~0.5重量部である。放出制御の目的により適宜選択する。これら薬剤組成物は、前述の薬剤組成物に水溶性高分子物質を粉末添加後混合し打錠するか、あるいは溶媒に溶解した水溶性高分子物質を用いて、該組成物を顆粒状に成形することによって製造することができる。錠剤、顆粒剤とする場合には、さらに通常用いられる崩壊剤、滑沢剤等の製剤化助剤を用いることができる。

【0014】

【作用】本発明により、6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾールは分解を受けず、結晶構造が変化して、もとの結晶形が示す溶解度よりも過渡的に高い溶解度となる。この間に本発明に係る化合物が消化管から吸収されより確実な効果を示すことができる。さらに、水溶性高分子の種類及び添加量によって6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾールの放出性は自由に制御され、かつ吸収改善効果は低下しない。これにより、薬物を目的部位に必要な量だけ必要な時間になつて送達することが可能になり、優れた薬効を奏することができる。

【0015】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが本発明はこれらに限定されない。

実施例1 ヒドロキシプロピルセルロースフタレート5gに6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール1gを混合し、85%エタノール/水混合溶媒に混合した後、溶媒を蒸発乾固させて本発明に係る組成物を製造した。

実施例2 ポリビニルピロリドン10gに6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール2gを混合し、エタノールに溶解した後、溶媒を蒸発乾固させ本発明に係る組成物を製造した。

【0016】実施例3 ヒドロキシプロピルセルロースフタレート1000gに6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール200gを混合し、二軸型エクストルーダーを用い、80℃に加熱して本発明に係る組成物を製造した。この組成物をジェットミルで粉碎して篩過し、散剤を製造した。

【0017】実施例4 カルボキシメチルセルロ

ース1000gに6-ヒドロキシ-5, 7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジメチル)ベンゾチアゾール200gを混合し二軸型エクストルーダーを用いて70℃に加熱して、本発明に係る組成物を製造し、さらにハンマミルで粉碎して篩過し顆粒剤を製造した。

【0018】実施例5 実施例1で得た組成物10gに、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロースのいずれかを2.5g粉末添加後滑沢剤を加え、600kgの圧力で打錠することにより、直径9mm、1錠300mgの錠剤を製造した。

実施例6 実施例2で得た組成物10gに、ヒドロキシプロピルセルロースを5%、12.5%又は25%粉末添加後、600kgの圧力で打錠することにより、直径9mm、1錠300mgの錠剤を製造した。

【0019】実施例7 実施例3で得た組成物10gに、カルボキシメチルセルロースを5%又は25%粉末添加後滑沢剤を加え、600kgの圧力で打錠することにより、直径9mm、1錠300mgの錠剤を製造した。

実施例8 実施例4で得た組成物10gに、メタクリル酸・アクリル酸メチルコポリマーを5%、10%又は15%の重量割合となるように100%エタノールに溶解したものを加え、乾燥後、篩過して顆粒剤を製造した。

【0020】

【効果】本発明に係る化合物が1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はメタクリル酸・アクリル酸メチルコポリマーをそれぞれ5重量部混合し、二軸型エクストルーダーにより本発明にかかる組成物を製造し、37℃の日周2液900mlに対する本発明化合物の溶出をバドル法、100rpmにて測定した結果を図1に示した。対照として、本発明に係る化合物のみを用いた。本発明に係る組成物はいずれも対照より高い溶解度と速い溶解速度を示した。

【0021】本発明に係る化合物1重量部に対し、カルボキシメチルセルロースを3から10重量部混合し、二軸型エクストルーダーにより製造した本発明にかかる組成物を用い、日周2液に対する本発明に係る化合物の溶出(37℃、900ml、バドル法、100rpm)を測定した結果を図2に示した。図2より、いずれの混合割合においても、本発明に係る化合物のみより高い溶解度と速い溶解速度を示し、特に4重量部以上の混合割合においても顕著な溶解度及び溶解速度の改善が認められることが明らかである。

【0022】実施例3で得られた組成物を用い、6-ヒ

ドロキシ-5、7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ペンゾチアゾールとして50mgをビュグル状に錠剤投与した後の血中薬物濃度推移を図3に示した。試験は、対照として固体分散体ではない本発明に係る化合物結晶を常法により製造した錠剤を用い、クロスオーバー法により行った。図3より明らかに、本発明に係る組成物は対照より吸収量及び吸収のバラツキを顕著に改善した。

【0023】実施例5で得られた錠剤の、日局第1液及び第2液900mlに対する6-ヒドロキシ-5、7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ペンゾチアゾールの溶出をバドル法100rpmにて測定した結果を図4に示す。対照として本発明に係る固体分散体のみを用いた。本発明に係る固形組成物は日局2液における溶解度を保持したまま、添加する水溶性高分子物質により日局1液中における放出の制御が可能であることが明らかである。

【0024】実施例6で得られた錠剤の、日局第1液及び第2液900mlに対する6-ヒドロキシ-5、7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ペンゾチアゾールの溶出をバドル法100rpmにて測定した結果を図5に示す。対照として本発明に係る固体分散体のみを用いた。本発明に係る固形組成物は日局2液における溶解度を保持したまま、添加するヒドロキシプロピルセルロースにより日局1液中における放出の制御が可能であることが明らかである。

【0025】実施例7で得られた錠剤の、日局第1液及び第2液900mlに対する6-ヒドロキシ-5、7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ペンゾチアゾールの溶出をバドル法100rpmにて測定した結果を図6に示す。対照として本発明に係る固体分散体のみを用いた。本発明に係る固形組成物は日局2液及び1液中で、カルボキシメチルエチルセルロースの添加量により、放出の制御が可能であることが明らか

*かである。

【0026】実施例8で得られた顆粒剤の、日局第1液及び第2液900mlに対する6-ヒドロキシ-5、7-ジメチル-2-メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)ペンゾチアゾールの溶出をバドル法100rpmにて測定した結果を図7に示す。対照として本発明に係る固体分散体のみを用いた。本発明に係る固形組成物は日局2液における溶解度を保持したまま、メタクリル酸・アクリル酸メチル・コポリマーの添加量により日局1液中における放出の制御が可能であることが明らかである。

【0027】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、各種高分子物質を配合した場合の、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

【図2】図2は、本発明に係る物質にカルボキシメチルエチルセルロースを種々の割合で混合し、二軸型エクストルーダーにより製造した場合の溶出を示す図である。

【図3】図3は、本発明に係る物質とカルボキシメチルエチルセルロース混合物を二軸型エクストルーダーにより製造し、ビュグル状に投与した場合の、本発明に係る物質の血中濃度推移を示す図である。

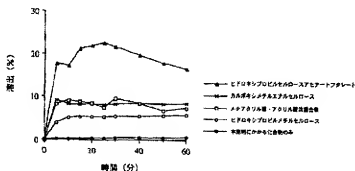
【図4】図4は、各種高分子物質を粉末添加後打錠した錠剤からの、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

【図5】図5は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを粉末添加後打錠した錠剤からの、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

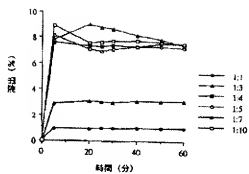
【図6】図6は、カルボキシメチルエチルセルロースを粉末添加後打錠した錠剤からの、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

【図7】図7は、メタクリル酸・アクリル酸メチル・コポリマーをエタノールに溶解して製造した顆粒剤からの、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

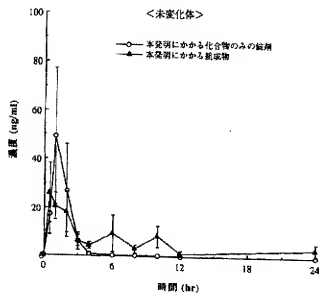
【図1】



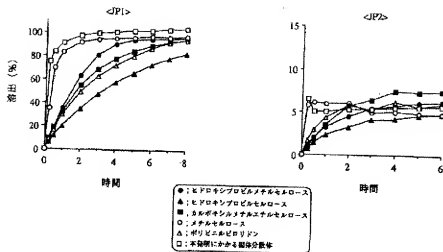
〔図2〕



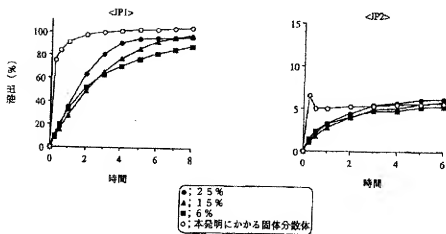
〔図3〕



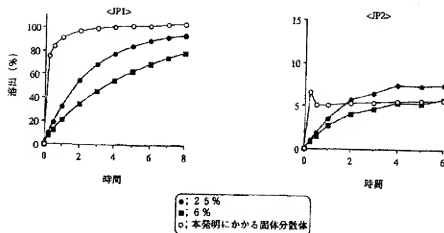
〔図4〕



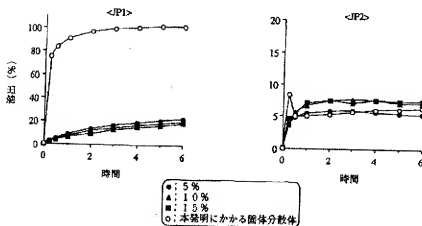
〔図5〕



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁸

A61K 47/38

C07D 417/06

//C07D 417/06

213:16

277:82)

識別記号 序内整理番号

213

F i

A61K 47/38

C07D 417/06

技術表示箇所

B

213

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-309828

(43)Date of publication of application : 02.12.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/425

A61J 3/06

A61K 9/16

A61K 47/32

A61K 47/38

C07D417/06

// (C07D417/06

C07D213:16

C07D277:82)

(21)Application number : 09-060435

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 14.03.1997

(72)Inventor : FURITSU HISAO
INOUE SACHIKO
KATOU AKYOSHI
ANDO EISHIN

(30)Priority

Priority number : 08 60986 Priority date : 18.03.1996 Priority country : JP

(54) MEDICINE COMPOSITION IMPROVED IN SOLUBILITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition improved in solubility and enabling to control the release of an active ingredient by dissolving or dispersing a high molecular substance and a compound expected as a medicine for treating ulcerative colitis and Crohn disease and remarkably low in solubility in an alkaline region in a solvent and subsequently distilling away the solvent.

SOLUTION: This medicine composition improved in solubility is obtained by dissolving or dispersing (A) 6-hydroxy-5,7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl)benzothiazole and (B) a high molecular substance (preferably hydroxypropylmethylcellulose phthalate, carboxymethylethylcellulose) in a solvent (e.g. water, ethanol, methanol or dichloromethane) and subsequently distilling away the solvent. The components A and B are also preferably molded with a stirring compression type extrusive pelletizer. A water-soluble high molecular substance

(preferably hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, etc.,) is preferably further added to the composition.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]